

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N° 558

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PANETIER

Né le 3 Mai 1930, à Nieul-le-Dolent (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1958

**PRINCIPAUX ELEMENTS DU DIAGNOSTIC PRECOCE
DES HEPATITES INFECTIEUSES**

Président : M. MOREAU, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PANETIER

Prénom : PIERRE

Date de soutenance : 20 juin 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PANETIER (PIERRE) - Principaux éléments du diagnostic précoce des hépatites infectieuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 39 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PANETIER (PIERRE) - Principaux éléments du diagnostic précoce des hépatites infectieuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 39 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PANETIER (PIERRE) - Principaux éléments du diagnostic précoce des hépatites infectieuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 39 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PANETIER (PIERRE) - Principaux éléments du diagnostic précoce des hépatites infectieuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 39 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PANETIER

Né le 3 Mai 1930, à Nieul-le-Dolent (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1958

**PRINCIPAUX ELEMENTS DU DIAGNOSTIC PRECOCE
DES HEPATITES INFECTIEUSES**

Président : M. MOREAU, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Port-Royal
	Tarnier
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	FEY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DEPARIS (M.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	COUINAUD (C.)		
	OLIVIER (G.)		
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSER (F.)		BARBIER (P.)
	GOUYGOU (Ch.)		CHRISTOL (D.)
	ORCEL (L.)		TOURNIER (P.)
	PAILLAS (J.)	Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
			POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
			SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . .	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUIT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>		LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clin. pédiatrique et puériculture	BARUK (H.)
	CONTE (M.)		KUSS (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique	
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FILLE

A MES FRERES ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Cochin

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

AVANT-PROPOS

La nature infectieuse de certains ictères était depuis longtemps soupçonnée du fait de leur caractère épidémique et de leur évolution clinique, mais elle n'a été démontrée que par l'identification de virus, dont le premier découvert fut le spirochète de la leptospirose, par les Japonais INADA et IDO, en 1914.

Mais, si celui-ci est le plus fréquent, il existe d'autres agents infectieux qui manifestent leur action par de véritables épidémies d'ictères qui se traduisent par des syndromes qui revêtent des formes très comparables aux septicémies d'origine paratyphique ou colibacillaire; « il existe certainement d'autres virus spécifiques non encore identifiés, et qui produisent des formes cliniques dans lesquels tout se passe comme s'il s'agissait d'hépatites à virus ».

Grâce aux épreuves fonctionnelles dont nous disposons aujourd'hui, on peut le plus souvent en établir le diagnostic précoce, et d'autre part envisager des moyens efficaces pour les prévenir.

CHAPITRE I

LES HEPATITES A VIRUS

I. — LES ICTERES EPIDEMIQUES

L'ictère catarrhal, hier banal, est aujourd'hui une question de brûlante actualité.

Il semble que la France à son tour (plusieurs cas sont signalés en Poitou par M.J. BEAUCHANT) soit menacée d'être envahie par des épidémies redoutables telles que celles qui ont sévi au cours de ces dernières années aux Etats-Unis, en Suède, en Allemagne.

Surpris par l'intensité de ces épidémies et par la brusquerie de leur apparition, les médecins qui les ont observées n'ont pu donner encore à leurs études des conclusions définitives.

On peut cependant déjà considérer comme établies les notions suivantes :

L'ictère catarrhal est une hépatite à virus filtrable.

C'est l'expérimentation sur l'homme qui a permis d'établir que l'ictère catarrhal, maladie essentiellement humaine, se transmet d'homme à homme, soit par voie digestive : c'est l'hépatite épidémique, soit par inoculation : c'est le cas de l'hépatite du sérum homologue.

Certes, la notion d'épidémicité était depuis longtemps admise, surtout chez les médecins militaires. Il n'y a pas eu de guerre sans ictères.

On note de nombreux cas dans les archives de l'Armée, dans la guerre de Sécession, en 1870-1871, dans les guerres des Boers, en 1914-1918, en 1939-1945.

Et peu avant 1939, deux sévères épidémies civiles en Allemagne et en Suède, puis, depuis la Libération, aux Etats-Unis.

Le laboratoire avait isolé, par culture sur milieu approprié, par inoculation à l'animal, les ictères bactériens : spirochèto-siques, typho-paratyphiques.

Mais la plus grande partie des ictères épidémiques ne permettait pas d'identifier l'agent en cause.

Engagée dans la guerre du Pacifique, l'armée américaine voyait fondre ses effectifs, décimés par les hépatites épidémiques.

Le commandement demanda au Service de Santé U.S.A. une étude approfondie, qui fut par conséquent entreprise dans des conditions difficiles et parfois dramatiques. C'est dans ces conditions qu'on entreprit une vaste étude sur la transmission d'homme à homme.

De là datent les premières certitudes sur l'agent pathogène de l'ictère catarrhal : c'est un virus filtrable.

Sur le plan prophylactique tout au moins, une distinction s'imposait alors entre l'hépatite épidémique et l'hépatite d'inoculation.

1) HEPATITE EPIDEMIQUE

L'hépatite épidémique, en effet, se contracte par voie digestive.

L'ingestion de suc duodénal, de matières fécales, de sérum de malade atteint d'hépatite à la période aiguë, permet de reproduire l'ictère en série et de le retransmettre.

L'inoculation est de quinze à quarante jours.

C'est un virus filtrable, résistant au froid, à la chaleur à 56°, à une ébullition rapide, et aux antiseptiques usuels tels que l'éther.

La maladie est également transmise par l'inoculation du sérum.

Mais, en pratique, la contagion est digestive, par l'eau, le lait, les crudités souillées de déjection ou par les mouches. Il existe aussi des formes anictériques qui propagent l'infection.

Pour prévenir la maladie, il faut désinfecter l'eau, le lait, les selles, lutter contre les mouches.

Les malades doivent être isolés, avec matériel d'injection individuel et couvert individuel.

La γ -globuline protège contre l'infection, mais pendant six semaines seulement. Elle peut rendre service lorsque l'épidémie atteint certaines collectivités, un camp de vacances d'enfants par exemple.

2) HEPATITE D'INOCULATION

En vaccinant les soldats américains contre la fièvre jaune, le Service de Santé U.S.A. vit se multiplier les cas d'ictère qui, de janvier à juin 1942, atteignirent le chiffre impressionnant de 28.583 cas, avec 82 morts. Le sérum humain était utilisé dans la préparation de ce vaccin.

Les cas d'ictère disparaissaient avec une nouvelle technique ne faisant pas appel au sérum.

La réalité d'une hépatite d'inoculation se trouvait ainsi démontrée, et l'on pouvait en distinguer deux variétés :

- a) l'hépatite par transfusion de sang et de plasma humain ;
- b) l'hépatite de la seringue.

Toutes deux sont dues à un même virus, extrêmement diffusible.

Il est également démontré que l'inoculation par la seringue est liée au reflux dans l'aiguille, lors de chaque injection, d'une minime quantité de sang chargée de virus.

Il s'agit d'un virus filtrable résistant au froid et à la chaleur.

On a cherché à savoir s'il s'agit du même virus que celui de l'hépatite épidémique.

Des arguments de valeur plaident en faveur de la dualité.

C'est ainsi que :

- le virus du sérum homologue ne se retrouve que dans le sérum, où il peut persister très longtemps;
- il est absent des selles et du liquide duodénal;
- il ne se transmet que par inoculation;
- il ne peut être prévenu par les γ -globulines;
- il n'existe pas d'immunité croisée.

II. — LEUR NATURE VIRALE

La transmission aux animaux de laboratoire n'ayant pas apporté de constatations nettes, l'application de la méthode chorio-allantoïde de Siede s'étant souvent trouvée en défaut; c'est en définitive *l'expérimentation sur des volontaires humains* qui a donné les résultats les plus importants.

La méthode est évidemment moralement discutable, et, malgré la bénignité habituelle de la maladie, aucune expérience de ce genre n'a été faite en France. Mais les Américains l'ont mise en œuvre sur une grande échelle, sur des étudiants ou sur des détenus de droit commun.

Une étude de STOKS, en 1953, porte sur 1.500 cas, il n'y a eu aucun accident grave.

Les principaux résultats obtenus ont été les suivants :

1) INOCULATION PAR VOIE ORALE

a) SUC DUODÉNAL ET FÈCES

FINDLAY a obtenu, en partant de 9 donneurs atteints d'hépatite infectieuse, 11 résultats positifs sur 47 sujets inoculés par voie digestive.

Choisissant 5 de ces sujets inoculés, FINDLAY a réinoculé, toujours avec du matériel extrait de fèces, 26 nouveaux volontaires. 6 ont fait une hépatite subictérique, mais la virulence semblait aller en s'atténuant.

Les résultats ont été négatifs lorsque la transmission orale a été faite avec du matériel prélevé trois semaines après la disparition de l'ictère.

Depuis ces expériences, la preuve de la transmission par voie orale à partir des fèces a été apportée dans de nombreuses publications.

b) URINES

L'inoculation orale des urines n'obtient que tout à fait exceptionnellement un résultat positif.

c) SÉRUM SANGUIN

En période ictérique seulement, la transmission a été démontrée par des observations de HAVENS, PAUL et NAEFE.

2) INOCULATIONS PAR VOIE PARENTERALE

VOEGT et CAMERON, à l'occasion d'une épidémie d'hépatite infectieuse survenue en Palestine, ont montré que l'injection sous-cutanée de sang ou de sérum sanguin peut transmettre la maladie. La fréquence des échecs semble s'expliquer par la fugacité habituelle de la virémie.

3) INOCULATIONS PAR VOIE RHINO-PHARYNGEE

Il n'a jamais été prouvé de façon incontestable que le virus pouvait être présent dans les sécrétions naso-pharyngées.

En résumé, on peut conclure que l'hépatite infectieuse épidémique est due à un virus incomplètement identifié, successivement dénommé virus I.H., puis virus A. Ce virus passe à travers les filtres et résiste à la température de 60° C pendant plusieurs heures, et à la congélation pendant plusieurs années. La plupart des antiseptiques sont sans action sur lui aux concentrations habituelles.

Il n'a pas encore été identifié au microscope électronique.

Ce virus est présent dans le sang, le liquide duodénal et surtout les fèces, pendant la période aiguë de la maladie. Par contre, sa présence dans les urines, le mucus nasal et les sécrétions pharyngées n'est nullement prouvée.

La durée pendant laquelle le malade peut rester porteur de virus n'a pas été établie, mais elle semble assez brève et variable pour chaque épidémie.

Les porteurs de germes semblent beaucoup moins fréquents dans l'hépatite épidémique que dans l'hépatite par inoculation.

CHAPITRE II

EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE

La maladie évolue sous trois aspects :

- les grandes épidémies frappant d'importantes collectivités et plus spécialement les armées en campagne;
- les petites épidémies du type scolaire ou familial;
- les cas sporadiques, dont l'isolement égare parfois le diagnostic.

La durée de la période d'inoculation est de quinze à trente-cinq jours.

L'hépatite épidémique est immunisante, les expériences de HAVENS (1946) sur des volontaires l'ont établie. Mais il n'est pas certain que cette immunité soit définitive, sa durée, vraisemblablement assez longue, n'a pas pu être précisée.

La contamination, nous l'avons montré plus haut, se fait essentiellement par voie digestive, par l'intermédiaire de souillures d'origine fécale. Elle est tantôt d'origine alimentaire (eau de boisson, et accessoirement lait : épidémie de 1950 au collège d'Oxford) ou crème. Tantôt par contamination humaine directe : mains souillées ou objets contaminés portés à la bouche (cas de l'épidémie constatée par M. CACHIN et DOREAU dans une école maternelle de la région parisienne, où il fut possible, table par table, de préciser le point de départ et l'évolution de l'épidémie).

Il existe à côté de cela des formes frustes, et même anictériques, dont la dissémination est difficile à suivre si l'on n'est pas déjà alerté par l'évidence d'une épidémie en cours. Ces formes frustes sont nombreuses puis que dans certaines épidémies elles ont approché de 50 %. Il en sera ainsi tant que nous ne posséderons pas un moyen pratique de diagnostic précoce de la maladie.

* *

La contamination *par voie transplacentaire*, peu étudiée, a été cependant observée par WAHI et STOKS. La maladie se présente sous une forme plus grave au cours de la grossesse. Certaines lésions fœtales se traduisant par : mongolisme, cardiopathies congénitales, anomalies oculaires, malformations cérébrales et psycho-motrices diverses, ont été signalées par DELTHIL, MARTIN et ZONDEK.

Mais lorsqu'il s'agit d'interpréter tous les faits que nous venons de résumer, il ne faut jamais oublier que, si nous avons la certitude de l'existence d'un virus à leur origine, celui-ci n'est pas encore parfaitement individualisé et nous ne possédons pas de réaction sérologique ou biologique permettant un diagnostic de certitude.

L'HEPATITE D'INOCULATION

(ICTÈRE DU SÉRUM HOMOLOGUE)

Le cas de la transmission artificielle de l'ictère infectieux à l'occasion d'une injection par seringue souillée ou d'un acte de petite chirurgie, est d'une fréquence décevante, au point de se demander pourquoi il existe encore des médecins ou des auxiliaires médicaux qui ne veillent pas strictement à la stérilisation de leur matériel d'urgence.

Le cas de la transfusion, lui, est plus compréhensible du fait de l'extension de cette méthode et des injections intra-

veineuses en général, sans qu'il soit possible de prévoir la présence du virus dans le sang ou le produit injecté. La vaccination contre la fièvre jaune et l'hépatite du sérum qui lui fait si souvent suite est le type de l'hépatite d'inoculation.

Les modalités de transmission de l'hépatite d'inoculation, dans ces différents cas, peuvent se résumer ainsi :

1. INTRODUCTION MOTIVÉE DE SANG OU DE PRODUITS SANGUINS

a) Transfusion sanguine et plasmathérapie. — C'est de loin le cas le plus fréquent; le pourcentage, dans des statistiques portant sur des hôpitaux de campagne où la transfusion a été pratiquée sur une grande échelle, a été parfois de 7 %. Au cours de la guerre de Corée, il a dépassé dans certains secteurs 20 % !

Le risque est beaucoup moins grand avec la transfusion qu'avec la plasmathérapie.

b) Immunisation massive par injection de sang ou de sérum de convalescents; signalée dans le cas de la rougeole, de la coqueluche, des oreillons. Dans tous ces cas, la diffusion est faible, car le sérum contaminé n'est pas réparti sur un grand nombre d'individus.

c) Injection ou application locale, sur des plaies, de produits biologiques divers dans lesquels ont été incorporés du sang ou du plasma.

d) Injection des produits de fractionnement du plasma : fraction I de Cohn desséchée, fraction IV de Cohn, sérum-albumine déchlorurée. Avec la γ -globuline, le danger semble minime, et d'autre part celle-ci a un intérêt prophylactique sur lequel nous reviendrons.

Malgré ces accidents, les fractions et dérivés du sang sont depuis actuellement de plus en plus utilisés et trouvent des champs nouveaux d'application : pancréatite hémorragique aiguë, carence protéinique, syndromes néphrotiques par exemple.

2. INTRODUCTION ACCIDENTELLE

a) Avant tout, *l'ictère de la seringue souillée*. Une quantité infime de matériel infectant suffit pour transmettre la maladie. Les épidémies d'ictères de la seringue qui ont été démontrées et publiées sont très nombreuses, et il existe vraisemblablement de nombreux cas sporadiques où l'étiologie a été méconnue.

Dans certaines d'entre elles, telle que celle dont la grande presse a fait état récemment à Châteauroux sous la rubrique du « Docteur Miracle », la mortalité fut de 21 % sur une centaine de cas.

L'arsénothérapie, l'insulinothérapie, la chrysothérapie, les antibiotiques ont été les causes les plus souvent révélées.

b) Des prises de sang en série.

c) De simples piqûres sous la peau avec une lancette ou un vaccinostyle, et le tatouage. Parfois même, le simple contact de sang injecté avec une banale excoriation de la peau.

Certains auteurs ont cru pouvoir attribuer l'hépatite d'inoculation à un virus spécial, virus Sh ou virus B. Mais cela n'a pas été démontré.

DIFFERENCES EPIDEMIOLOGIQUES

L'inoculation est plus courte (vingt à trente-cinq jours) pour l'hépatite épidémique que pour l'hépatite sérique (soixante à quatre-vingt-dix jours et parfois davantage). Mais CAROLI a démontré que cette différence de temps peut s'observer avec des virus de même souche.

Le fait qui plaide le plus en faveur de la dualité des virus est que le virus B ne peut être transmis que par voie parentérale exclusivement, alors que le virus de l'hépatite épidémique peut être transmis par voie orale. D'ailleurs, l'épidémie d'hépatite spontanée ne tire jamais son origine de malades atteints d'hépatite sérique.

La résistance du virus B est plus grande, seule la chaleur sèche à 160° peut l'éliminer.

La durée de la virémie est plus importante avec le virus B qu'avec A, et il persiste plus longtemps dans le sang après la disparition de l'ictère.

IMMUNITE

Il y a absence d'immunité croisée entre les deux virus. Ce fait a été constaté à plusieurs reprises chez des volontaires.

Enfin, l'action préventive de la γ -globuline, très nette lorsqu'il s'agit de l'hépatite spontanée, s'est toujours révélée nulle dans les hépatites d'inoculation.

PROPHYLAXIE

La dualité des virus pose des problèmes différents pour la prophylaxie de chacun d'eux.

La maladie de la seringue engage la responsabilité du médecin et du personnel dont il est responsable. Les vaccinations, prélèvements, transfusions, en série et « à la chaîne », de plus en plus importantes et fréquentes, aggravent la situation.

Il faut donc exiger :

- un nettoyage impeccable des seringues ;
- un matériel individuel pour chaque malade quand celui-ci doit subir une série d'injections ;
- une stérilisation très poussée, de une demi-heure à 120° en chaleur sèche.

Mais la plus petite excoriation peut être une porte d'entrée, le vaccinostyle et même le rasoir du coiffeur qui, à l'hôpital, va de malade à malade, peut jouer, lui aussi, le rôle du moustique dans la transmission du paludisme ou de la fièvre jaune.

Dans le cas de l'hépatite après transfusion du plasma, la prophylaxie est beaucoup moins simple et soulève des problèmes difficiles.

C'est ainsi que Jean BRAUCHANT relate l'histoire d'une malade qui, opérée à Paris de cholécystectomie, consulte trois mois plus tard à Poitiers pour une jaunisse. Il n'existait pas de calcul. C'était une hépatite du sérum homologue.

Dans un autre cas, chez un malade opéré depuis quelques semaines d'une tumeur abdominale, l'ictère faisait *a priori* penser à une métastase hépatique. Or, il s'agissait également d'un ictère par hépatite de sérum homologue.

Plus le nombre des donneurs augmente, plus grand est le danger de contamination. C'est ainsi que BEAUCHANT observe 4 ictères sur 30 exsanguino-transfusions, alors que la statistique pour une transfusion de sang est de 0,50 %.

Plus grave encore est le risque constitué par les injections de plasma, habituellement préparé à partir de plusieurs donneurs.

En Amérique, sur une statistique de 4.000 cas, on a observé 12 % d'hépatites après plasma préparé en pool de 300 donneurs, et 1,3 % après plasma préparé en pool de 10 donneurs seulement.

L'ictère, même s'il s'agit d'un antécédent lointain, doit faire écarter tout donneur qui en fut atteint.

Les tentatives de stérilisation du plasma par la chaleur, par les rayons ultra-violets, par la moutarde à l'azote, l'usage des γ -globulines se sont montrés inefficaces.

Or le virus est d'une haute contagiosité.

Il existe une seule chance de réduire les risques, c'est de réserver les transfusions de sang et de plasma aux cas strictement nécessaires, de redoubler de prudence si l'on soupçonne chez le receveur une tare hépatique susceptible d'aggraver encore la jaunisse.

* *

La déclaration des hépatites infectieuses est obligatoire dans les Etats scandinaves.

CHAPITRE III

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC PRECOCE

I. — DONNEES CLINIQUES

Si le nombre des ictères à virus s'accroît, leur gravité également est en nette recrudescence.

Les auteurs américains, les scandinaves, insistent sur la fréquence relative des formes graves, et l'hépatite épidémique s'avère redoutable quand elle revêt des formes telles que celle récemment décrite sous le nom d'ictère grave primitif de Rokitsky-Frerich.

En France, jusqu'ici, l'hépatite à virus réalise, dans la règle, un ictère catarrhal, mais qui peut présenter quelques difficultés de diagnostic, de pronostic et de traitement, dans les cas où l'évolution se prolonge.

Le diagnostic se base sur les données suivantes :

L'ictère catarrhal bénin est remarquable par son évolution cyclique, par la netteté de la période pré-ictérique, par le caractère franc de cet ictère, par la crise urinaire qui précède la convalescence.

La phase pré-ictérique est marquée par des troubles digestifs : anorexie, nausées, douleurs épigastriques, constipation.

C'est le début saburral, avec langue blanche, plus fréquent semble-t-il que le début allergique, avec migraine, arthralgie, urticaire.

Une lassitude intense est de règle.

Un état infectieux atténué, avec température autour de 38°, complète cette période prodromique, qui dure de quatre à sept jours.

Lorsque l'ictère s'installe, la température retombe à la normale.

Il s'agit alors d'un ictère franc, avec décoloration des matières, présence de pigments et de sels biliaires dans les urines.

Le foie est souvent augmenté de volume, mais la rate n'est pas toujours perceptible.

Cet ictère s'accompagne d'une rétention hydrique de l'ordre de 500 cm³. On peut observer des formes hydropiques plus importantes, avec œdème et ascite. Mais il n'y a pas d'hypertension portale et le pronostic est en principe bénin.

L'asthénie persiste pendant assez longtemps, hors de proportion avec ce syndrome infectieux relativement atténué.

La durée de l'ictère est de huit à vingt jours.

La convalescence s'annonce par une véritable crise urinaire, le volume des urines s'élève brusquement de 500 cm³ à plus de 2 litres. Les matières se recolorent et les urines moins foncées au fur et à mesure que l'ictère s'efface.

Mais la persistance de l'asthénie impose une convalescence longue et souvent pénible.

En somme, cet ictère à virus se présente cliniquement sous un aspect très comparable à celui de l'ictère catarrhal par rétention, mais sans caractère épidémique, que l'on a observé de tous temps.

II. — DONNEES DU LABORATOIRE

Nous possédons aujourd'hui de nombreuses épreuves de laboratoire assez précises pour que l'on puisse leur attribuer la valeur de « tests hépatiques », mais qui sont assez délicates pour exiger le concours de biologistes bien entraînés.

L'Ecole française, avec CHAUFFARD, CHABROL, LOEPER, FIES-SINGER, POLTRAIN, a été à la tête de ce mouvement de recherches dont les plus courantes sont à base « chimique », ce qui s'explique du fait que l'importance de la glande hépatique dans tous les métabolismes de l'organisme humain s'impose à l'évidence, et que toute altération de la cellule hépatique a un retentissement évident sur la composition et l'équilibre des milieux humoraux et sanguins.

Parmi ces tests, nous retiendrons comme les plus importants : la bilirubinémie, le métabolisme des lipides et des protides, le test de Gross et le test au cadmium, qui étudie le potentiel enzymatique du sérum.

Ces derniers tests comportent :

- a) le dosage de l'activité phosphatasique, dont la valeur normale oscille habituellement entre 2 et 4 unités Bodanski ;
- b) l'étude de l'activité pseudo-cholinestérasique, qui donne les mêmes renseignements que l'activité procaïne peroxisique.

L'un et l'autre semblent, en effet, imputables à la même estérose.

1° LE DOSAGE DE LA BILIRUBINE s'obtient par diazoréaction, selon la technique de l'anneau limite de CHABROL, CHARONNAY et BUSSON.

Il est possible de dissocier bilirubine pré et post-hépatique par ses modalités directes et indirectes.

Le taux normal, par cette méthode, s'établit au-dessous de 20 mg par litre.

Il est nécessaire d'effectuer le dosage au plus tard dans la demi-heure qui suit le prélèvement du sang. En effet, l'oxydabilité de la bilirubine est très grande. Les petites bilirubinémies risquent de passer inaperçues ou leur dosage inexact si le dosage n'est pas effectué dans ce délai.

2° LE CHOLESTÉROL total ou dosé par la méthode de GRIGANT.

Son taux basal, chez un individu normal soumis à une alimentation normale et équilibrée, oscille entre 1,50 g et 1,80 g.

3° L'INDEX THYMOLÉ de MAC LAGAN est déterminé selon la technique photométrique de JUSTIN-BESANÇON, FAUVERT et BARBIER.

Le résultat s'exprime en densité optique, correspondant à la différence entre la lecture photométrique du tube à réaction et celle du tube témoin. La technique s'effectue avec l'appareil de VERNES, ou avec tout appareil du groupe des électrophotomètres.

La difficulté surgit lorsqu'il s'agit d'interpréter les chiffres obtenus et de comparer entre elles les diverses unités actuellement proposées. Celle que l'on tend à adopter semble être la densité optique, qui, pour la commodité de la lecture, sera conventionnellement multipliée par 100.

Le problème de « l'interconvention des unités » se pose et il faut souhaiter une entente, comme on l'a fait pour les principales hormones, car, dans l'état actuel des choses, l'index thymolé peut, selon l'appareil utilisé, varier de 2,55 à 2,85. A plus forte raison s'il faut comparer ces chiffres avec des unités de « densité optique ». Un sérum normal a, dans cette dernière notation, un index thymolé inférieur à 10 unités. On doit considérer comme anormaux les indices de densité optique supérieurs à 12 et comme pathologiques ceux qui dépassent 20 unités.

HANGER et GROSS estiment que ces réactions traduisent une perturbation qualitative et quantitative des protéines du sérum. Le rôle du foie est aujourd'hui incontesté dans la sérum-albuminogénèse tout comme celui du système réticulo-endothélial dans la formation des globulines.

Une atteinte du parenchyme hépatique entraîne une hypoalbuminurie plasmatique par déficience de production dont l'importance est fonction de la diffusion et de la durée de l'insuffisance cellulaire du foie.

4° L'HYPERGLOBULINÉMIE, globale ou partielle, et ses variations simultanées ou dissociées, traduisent un processus réactionnel expliqué par des mécanismes divers dont l'interprétation appartient au biologiste spécialisé.

L'augmentation des globulines peut porter sur une ou plusieurs des sous-fractions globuliniques. C'est cette augmentation qualitativement et quantitativement variable, qui explique les résultats discordants parfois publiés.

C'est en tenant compte des renseignements fournis par ces divers tests et leurs modalités, qu'on peut essayer de rattacher chacun d'eux à son facteur de positivité principal.

D'une façon générale, on peut considérer qu'à l'origine d'un test de Mac Lagan positif, il existe, non seulement une production anormale de γ -globulines, mais aussi et surtout, de β -globulines, qui entraînent avec elles les lipides nécessaires à la réaction.

De même, un test au cadmium positif, selon PAGET et WITTER, est la signature d'une production exagérée, soit de fractions α -globulines, soit de γ -globulines, soit des deux à la fois.

La positivité du test de Hanger est attribuable à une augmentation des γ -globulines et à une variation quantitative et qualitative de certaines albumines incapables de jouer leur rôle protecteur.

La réaction de Gross traduirait le même syndrome; mais sa sensibilité est moindre.

En résumé, ces quatre tests peuvent, par leur positivité simultanée, ou par leur discordance, nous renseigner utilement sur la nature du déséquilibre qualitatif et quantitatif des protéines sériques.

5° LE TAUX DE LA PROTHROMBINE.

La mesure du taux de la prothrombine, mise au point par QUICK, est le complément souvent indiqué des tests précédents dans les cas nombreux où il y a lieu d'étudier la coagulation sanguine.

Elle permet, en particulier, de suivre le traitement des phlébites par le dicoumarol et ses dérivés. Mais à côté de cette indication principale, elle trouve sa place en pathologie hépatique du fait du rôle du foie dans la synthèse de la prothrombine.

Ceci exige le rappel de quelques notions sur la physiologie de la coagulation.

Le sang circulant ne coagule pas, car les substances qui déclencheront la coagulation se trouvent dans le plasma sous une forme inactive : fibrinogène (forme inactive de la fibrine), prothrombine (forme inactive de la thrombine), thromboplastine plasmatique et thrombokinasé plaquettaire, l'une et l'autre inactives.

La coagulation est le fruit de trois réactions successives qui se produisent en chaîne :

Dans un premier temps, la thromboplastine plasmatique devient active sous l'influence de la thrombokinasé libérée par les plaquettes. Cette thromboplastine — en présence du calcium — agit sur la prothrombine pour la transformer en thrombine. Au cours de cette réaction, interviennent de nombreux facteurs accélérateurs (couvertine, accéléline) ou inhibiteur (héparine).

La thrombine, une fois formée, est le ferment qui permet la transfusion du fibrinogène en fibrine, et par conséquent permet la coagulation, cette réaction étant en partie inhibée par l'héparine.

La prothrombine, dans cette succession de réactions, joue le rôle de chaînon intermédiaire de la plus grande importance. C'est sur l'étude de son métabolisme que nous nous étendrons particulièrement.

Expérimentalement, on peut faire disparaître la prothrombine du plasma des animaux de trois façons différentes :

- soit en provoquant une déviation biliaire, par exemple en supprimant l'écoulement de la bile dans l'intestin;
- soit en réalisant une hépatectomie;
- soit en intoxiquant l'animal d'expérience par des substances telles que le dicoumarol.

Sur trois de ces facteurs, deux sont hépato-biliaires, et l'on conçoit l'influence que, dans ces conditions, peuvent avoir les affections hépato-biliaires sur le taux de la prothrombine.

Ces conditions expérimentales s'expliquent par la série de faits suivants :

La prothrombine est une protéine dont la synthèse est réalisée par le foie, c'est pourquoi l'hépatectomie la supprime. Cette synthèse ne peut se faire qu'en présence d'une certaine quantité de vitamine K, sans que cette vitamine K entre elle-même dans la molécule de prothrombine. C'est pourquoi le dicoumarol, anti-vitamine K, abaisse le taux de prothrombine.

La vitamine K, elle-même, est une vitamine liposoluble, qui, pour être absorbée dans l'intestin, a besoin, comme toutes les graisses, de bile et de sels biliaires. Donc, les dérivations biliaires, supprimant la bile intestinale, diminuent l'absorption intestinale des graisses et de la vitamine K, et entraînent une chute du taux de prothrombine.

Ces connaissances physiologiques permettent de supposer que les affections hépato-biliaires puissent entraîner une chute du taux de prothrombine par l'intermédiaire de deux mécanismes :

- soit par l'insuffisance cellulaire hépatique;
- soit par la rétention biliaire.

* *

La technique de la mesure du taux de prothrombine est assez simple : elle consiste à mesurer le temps de coagulation du plasma du malade, le sang ayant été préalablement recueilli sur du citrate de soude. On admet alors, avec QUICK, que le temps de cette coagulation est en relation avec le taux de prothrombine. Divers facteurs interviennent dans ce temps, et l'on exprime les résultats en « pour 100 » de la normale, qui est par définition de 100 %.

Pour des raisons techniques, les chiffres compris entre 100 % et 70 % sont considérés comme normaux.

On classe comme hypotherminémie moyenne des résultats compris entre 20 et 50 %, et comme hypotherminémie grave les résultats inférieurs à 20 %.

Certains auteurs préfèrent exprimer le résultat brut en secondes : c'est le temps de Quick, dont le « normal » est de 12 secondes.

C'est en effet QUICK, qui, le premier, a décrit l'hypoprothrombinémie au cours d'un ictère par obstruction. Depuis, de nombreux travaux ont été publiés sur cette question (POHLE, GILBRIN, IZARN et MATHIEU). Pour ces auteurs, l'hypoprothrombinémie est très fréquente dans ces ictères par obstruction.

Mais pour d'autres auteurs, les conclusions sont moins catégoriques, et c'est à cette dernière opinion qu'on semble se rattacher aujourd'hui.

Le taux de prothrombine dans les ictères se présente comme suit :

a) Dans les ictères par obstruction, l'hypoprothrombinémie s'observe dans 70 % des cas. Dans 50 %, elle est de 20 à 50 % ; dans 20 % des cas, elle est inférieure à 20 %, ce qui doit être considéré comme d'un pronostic grave.

Ce dernier cas est la règle dans les obstructions de nature néoplasique.

b) Dans les hépatites ictérogènes, l'hypoprothrombinémie se rencontre, mais plus rarement : 22 % des cas environ, et 6 à 8 % seulement de formes graves.

c) Dans les ictères hémolytiques (anémie hémolytique, hépatonéphrite à perfringens, ictères transfusionnels), le taux de prothrombine est le plus souvent normal ou voisin de la normale.

L'exposé brutal de ces résultats ne fait sans doute pas ressortir l'intérêt de la mesure de la prothrombine dans les ictères.

Et pourtant cet intérêt est incontestable à un double titre :

- intérêt diagnostique d'abord, car l'hypoprothrombinémie, quand elle existe, peut servir à distinguer entre les ictères par hépatite et les ictères par rétention ;
- intérêt pronostique, car, sous certaines conditions, de taux de prothrombine renseigne sur la gravité de l'atteinte hépatique.

En effet, le foie peut provoquer une chute de la prothrombinémie par défaillance cellulaire (ou insuffisance hépatique), ou par absence d'absorption intestinale de la vitamine K, quand le flux biliaire est supprimé. Or, ces différentes causes peuvent jouer dans les ictères : dans le premier cas, c'est un ictère par hépatite; dans le second, c'est un ictère par rétention.

KOHLER, reprenant l'étude de la mesure de la prothrombine au cours des ictères, après trois à cinq jours d'injections intramusculaires de vitamine K (0,030 par jour), recharge l'organisme en vitamine K, et celle-ci arrive au foie par le courant sanguin et supprime ainsi l'influence de la non-absorption intestinale.

Dans ces conditions, il observe :

- soit un maintien de l'hypothrombinémie au même taux : c'est donc que le foie est incapable, en présence de vitamine K, de synthétiser la prothrombine : il s'agit d'un ictère par hépatite;
- soit une remontée du taux de prothrombine, le foie est donc peu touché, l'hypothrombinémie étant due à l'absence de sels biliaires dans l'intestin. Il s'agit d'un ictère par rétention.

Quant à l'intérêt pronostique de la chute de la prothrombinémie, il est évident. Lorsque l'ictère est dû à une hépatite, une chute progressive de la prothrombine indique une aggravation de l'hépatite.

De même, au cours d'un ictère par rétention, correctement traité par la vitamine K, la chute du taux de prothrombine indique l'apparition, puis l'aggravation, de l'atteinte cellulaire. C'est d'ailleurs pourquoi l'hypothrombinémie est la règle dans les cirrhoses cholestatiques, où l'insuffisance hépatique s'associe progressivement à la rétention biliaire.

* *

Dans les HÉPATITES SANS ICTÈRE, l'hypothrombinémie est beaucoup plus rare.

Elle est exceptionnelle dans les stéatoses hépatiques, quelle qu'en soit leur cause : éthylisme, toxicose du nourrisson, insuffisance nutritionnelle.

Elle ne se rencontre ni dans la syphilis hépatique, ni dans les hépatites mélitococciques.

Dans les cirrhoses décompensées, l'hypoprothrombinémie se retrouve moins rarement, mais elle est exceptionnellement massive. On trouve, le plus souvent, une hypoprothrombinémie modérée, entre 50 % et 20 %, et cela dans 18 % des cas de cirrhoses.

Enfin, dans les affections vésiculaires (lithiasé ou cholécystite), à condition qu'elles ne s'accompagnent pas d'ictères, on ne trouve pas de modifications appréciables du taux de prothrombine.

Dans tous les cas, lorsque l'hypothrombinémie existe, elle garde la valeur pronostique que nous lui avons attribuée plus haut dans les hépatites ictérigènes : un taux de prothrombine qui va s'abaissant au cours d'une cirrhose indique une forme grave, évolutive, de pronostic sévère.

* *

Dans les HÉMORRAGIES DES HÉPATIQUES, la chute du taux de prothrombine — dont le rôle dans la coagulation est bien établi — peut être responsable de ces hémorragies. En effet, celles-ci ne se constatent guère que chez des malades dont le taux de prothrombine est tombé au-dessous de 20 à 15 %.

Ces hémorragies, si particulières, sont très nettement améliorées par des petites transfusions de sang conservé. Si l'anémie est importante, ou de plasma, si le chiffre globulaire n'est diminué que dans de faibles proportions.

La place de l'hypothrombinémie dans la pathogénie des hémorragies des hépatiques est de l'ordre de 19 % des cas.

Pour les autres cas, la cause des hémorragies doit être recherchée :

- dans l'hypertension portale et les varices digestives des cirrhotiques;
- dans la thrombocytopénie;
- dans l'hypofibrinogénie.

Il faut donc, en présence d'une hémorragie chez un hépatique, pratiquer un examen hématologique portant sur tous les temps de la coagulation, aussi bien qu'un examen clinique serré, s'efforçant de préciser l'existence d'une hypertension portale.

* *

Parmi les autres causes, plus rares et moins évidentes, de l'hypoprothrombinémie, il faut retenir certaines maladies infectieuses telles que la fièvre typhoïde accompagnée d'insuffisance hépatique, la sprue, la maladie cœliaque où l'influence de l'absorption intestinale joue un rôle certain.

On peut l'observer aussi dans certaines affections intestinales : diarrhées chroniques, recto-côlites hémorragiques, et certaines fistules gastro-jéjunales prolongées.

Chez le nouveau-né, l'hypoprothrombinémie est normale à la naissance : 60 % le premier jour, 30 à 40 % du troisième au sixième jour. Vers le dixième jour, on observe le retour à la normale : 100 %, coïncidant, et c'est sans doute l'explication, avec la reprise de poids qui s'observe ce même jour.

Chez l'enfant, le taux de prothrombine baisse dans l'hypothrepsie, le syndrome toxique, et dans tous les états de dénutrition graves, sans doute à cause de la stéatose hépatique qui accompagne toute dénutrition.

Chez la femme enceinte, VARANGOT observe un abaissement du taux à 75 %, mais d'autres auteurs le trouvent voisin de la normale. Il serait même, selon VON KAULLA, augmenté au moment de l'accouchement.

Chez le vieillard enfin, la prothrombine tend à s'abaisser spontanément et progressivement, variant entre 80 % et 50 % en dehors de toute manifestation pathologique.

* *

Les FORMES GRAVES, malheureusement de plus en plus fréquentes, se caractérisent par l'apparition, assez soudaine et brutale, de signes nerveux et d'hémorragies, et d'une coloration plus intense de l'ictère. Elles évoluent alors rapidement vers la mort (J.J. BERNIER).

CONCLUSIONS

Des données virologiques qui ont pu être établies grâce aux épidémies massives observées au cours de la seconde guerre mondiale, permettent d'affirmer que les ictères infectieux relèvent de deux groupes de virus désignés sous le nom de A et B, qui se différencient surtout par leurs propriétés antigéniques, ce qui porte à penser qu'ils sont issus de deux souches différentes.

Le virus A se transmet d'homme à homme par les matières fécales et par les eaux polluées, le fait a été confirmé par des inoculations pratiquées sur des volontaires par les médecins des armées U.S.A.

Le virus B se transmet d'homme à homme par injection de sang. C'est le cas par exemple des contaminations au cours de transfusions ou d'injections intraveineuses, par des instruments souillés ou par l'inoculation de sang d'un sujet déjà infecté.

Mais il existe des cas d'hépatite épidémique dont le mode de transmission n'a pu encore être précisé.

Dans le premier cas, une prophylaxie rigoureuse du matériel et de dépistage des sujets contaminés constitue une prophylaxie efficace. Dans le second, on a reconnu à la γ -globuline une action protectrice contre l'hépatite virale de souche A. Mais cette action est sans effet sur le virus de souche B.

Le virus B se différencie en outre du virus A par sa plus grande résistance et par sa plus longue période d'incubation. Il n'y a pas d'immunité croisée entre les deux virus.

C'est sur ces données que l'on s'efforce d'établir une méthode prophylactique.

L'exploration fonctionnelle de la cellule hépatique et des fonctions excrétrices permet un diagnostic assez précoce, surtout lorsque l'attention est attirée par le caractère épidémique de la maladie.

Pour ce qui concerne la cellule hépatique, les méthodes les plus employées sont l'exploration du syndrome de cytolyse et des réactions mésenchymateuses.

Pour l'étude des fonctions excrétrices : la mesure de la rétention biliaire.

A ces recherches fondamentales, on peut ajouter avec profit les dosages comparatifs de la prothrombine-couvertine, du cholestérol et de la sérum-albumine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOREAU

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ALAGILLE (D.), HARTMANN (L.), FAUVERT (R.). — Etude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance hépatique. (*Semaine des Hôp. de Paris*, 30 décembre 1953.)
- BAROCHEZ (Y. DE). — Les lésions graves. (*Gazette des Hôp.*, 10 octobre 1955, n° 28.)
- BERNIER (J.J.). — Les formes graves de l'hépatite épidémique. (*Le Concours Méd.*, 13 mars 1954.)
- BURTIN (P.), FAUVERT (R.) et GRABAR (P.). — La sérum-albumine dans les maladies du foie. (*Sem. des Hôp.*, avril 1955, n° 2.)
- CACHIN (M.). — Données actuelles sur l'épidémiologie, l'évolution et le traitement des hépatites à virus. (*Le Concours Méd.*, 28 juillet 1956.)
- Les hépatites infectieuses chez l'homme. Prophylaxie et épidémiologie. (*Revue de Pathol. Générale et Comparée*, mai 1956, n° 678.)
- CAROLI et coll. — *Archives Mal. App. Digestif*, 1955, 44.342.
- CAROLI (J.). — L'angiocholangiographie intraveineuse. (*Gazette des Hôp.*, 20 avril 1955, n° 11.)
- CONTE (M.). — L'hépatite infectieuse. (*Le Concours Méd.*, 26 avril 1952.)
- FAUVERT (R.). — L'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères infectieux. (*Revue de Pathologie générale et comparée*, mai 1956, n° 678.)
- FAUVERT (R.). — L'utilisation en clinique des tests d'exploration fonctionnelle du foie. (*Le Concours Méd.*, 28 juin 1952.)

FAUVERT (R.) et HARTMANN (L.). — La réaction de Mac Lagan. (*Bull. Ass. Etudes Physiol. du Foie*, 1950, n° 13, pp. 155-228.)

FOURNIER. — Le rôle physiologique des sels biliaires. (*Gazette des Hôp.*, 10 et 20 septembre 1956, n° 25 et 26.)

FRANKLIN, POPPER, STEIGMANN, KOZOLI. — Relation between structural and fonctionnal alterations of the liver. (*Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1948, p. 284.)

GOSSET (J.R.). — Les infections des voies biliaires et leur traitement. (*Le Concours Méd.*, 1^{er} novembre 1952.)

HARTMANN (L.) et FAUVERT (R.). — Modifications des protéides sanguins au cours des maladies du foie. (*Le Concours Méd.*, 28 juin 1952.)

HARTMANN (L.). — Etude clinique et biologique de la réaction au thymol. (*Thèse*, Paris, 1948.)

JANEWAY et PAYNE. — *J.A.M.A.*, 1952, 150-199.

JUSTIN-BESANÇON, LAMOTTE-BARILLON et BARBIER. — Essais de confrontations cliniques, biologiques et histologiques dans quelques maladies du foie. (*Semaine Hôp. Paris*, 1950, vol. 41, p. 1941.)

KRESBACH. — *Wien. Klin. Woch.*, 1952, 64, 786.

LESSES et coll. — *J.A.M.A.*, 1951, 147, 727.

MAC CALLUM. — *Lancet*, 1945, 249-342.

MALINROS. — *British Med. Journ.*, 1948, n° 4586, 930.

MATTEER (H.G.). — Combined liver biopsy and liver function. (*Gastro-Enterology*, 1948, n° 2, p. 284.)

MATTEL. — *Mémoires Acad. de Médecine*, 3 mai 1949.

MEERSMAN. — *Archives Mal. Appar. Digestif*, 1949, 38.970.

MOSINGER (M.). — La pathologie expérimentale d'origine œstrogène. (*Revue Franç. de Gyn. et Obst.*, mars-avril 1951.)

NEMOURS (Auguste). — Cholécystographie et physiologie biliaire. (*Le Concours Méd.*, 21 juin 1952.)

- PAGET (M.). — *Journées Sc. Méd. de Lille*, 1951, 3-23.
- PAGET (M.) et NITTU (C.). — *Annales de Biologie Clinique*, 1945, 9, 250.
- PAGET (M.) et DHELLEMES. — *Annales de Biologie Clinique*, 1947, 4.
- PASSELECQ (A.). — Utilisation thérapeutique des fractions et dérivés du sang. (*La Presse Méd.*, 4 juillet 1956.)
- PAVEL (J.). — *Bulletin de l'Association des Etudes Physio-Pathologiques du Foie*, 1950, n° 12.
- Les ictères par inhibition fonctionnelle de la sanction biliaire. (*La Presse Méd.*, 3 octobre 1956.)
- PÉLISSIER. — *Soc. Pathol. Exotique*, 12 janvier 1949, 13 juin 1950.
- PÉQUINOT (H.). — Ictère infectieux. (*Le Concours Méd.*, 15 mai 1954.)
- RAMBERT (P.). — Le principe antipernicieux du foie. (*Les Pages Médicales*, septembre 1948.)
- RICKETTS, KIRSNER, PALMER, STERLING. — *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1950, p. 403.
- SÉGUY (J.). — La maladie des œstrogènes. (*Sem. des Hôp.*, 21 avril 1949.)
- SOULIER (J.P.). — Liste des produits sanguins et préparation des dérivés du sang. (*Le Sang*, 1956, n° 1.)
- ZOUDEK (B.). — Fate of follicular hormone in living body. (*Lancet*, 11-18 août 1934.)

